

禁煙科学 最近のエビデンス 2016/05

さいたま市立病院 館野博喜
Email:Hrk06tateno@aol.com

本シリーズでは、最近の禁煙科学に関する医学情報を要約して紹介しています。医学論文や学会発表等から有用と思われるものを、あくまで私的ではありますが選別し、医療専門職以外の方々にも読みやすい形で提供することを目的としています。より詳細な内容につきましては、併記の原著等をご参照ください。

2016/05 目次

- KKE171 「無煙ニコチン製品によるハーム・リダクション（健康被害の低減）」
- KKE172 「女性ホルモンと喫煙・禁煙に関する最新文献のレビュー」
- KKE173 「飲酒と喫煙・禁煙に関するレビュー」

KKE171

「無煙ニコチン製品によるハーム・リダクション（健康被害の低減）」

Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Apr 2016.

<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction-0>

（1）緒言

→ハーム・リダクション（Harm Reduction、被害低減）の目的は、禁煙できない喫煙者の健康被害を、低減・回避することである。

→ハーム・リダクションは、喫煙の害のほぼ全てである煙を与えることなく、ニコチンだけを与えることで効果を上げる。

→電子タバコは喫煙者に親しみやすいハーム・リダクションのツールであるが、意見が別れ、国ごとに規制も異なる。

→新しいニコチン製品が喫煙による健康被害を改善するかどうかを注視し、その利点を最大限に活用するための取り決めを考えることが重要である。

（2）英国における喫煙状況

→喫煙率は社会経済的弱者と精神疾患患者で高い。

→喫煙率や喫煙開始率は減少しているが、禁煙率は横ばいである。

→社会的弱者の禁煙やハーム・リダクションは優先課題と言える。

（3）禁煙政策の効果

→タバコ価格の値上げは未成年者と社会的弱者の喫煙率を下げる。

→値上げは少しずつ小刻みにでなく、いっきに上げる方が効果的である。

→値上げ政策の敵は、違法販売や超低価格商品、手巻きタバコである。

→マスメディア・キャンペーン、絵入り警告表示、無地包装、陳列禁止、喫煙可能年齢の引き上げ、自動販売機の禁止は、喫煙抑制に効果的である。

（4）ニコチンの薬理と病態生理

→タバコ煙により肺から吸収され脳に送られるニコチンは、他の経路によるより最も速く高濃度で到達する。

この急速な高濃度反復曝露がタバコの依存性のもとと考えられている。

→ニコチンには興奮作用があり、集中力を高め運動能力を上げるが、いったん依存ができると血中濃度低下により離脱症状が現れる。

→NRT製剤はタバコと異なる点も多く、効果のない喫煙者もいる。

→電子タバコはNRTよりもタバコに類似しており、より効果的な可能性がある。

(5) タバコ以外のニコチン製品

→NRTは医薬品として認可され、禁煙の高いエビデンスがある。

→近年医薬品以外のニコチン製品が急増して純度も増しており、電子タバコはNRTより使用者が多い。

→高純度の非認可ニコチン製品の健康リスクはとて低いと考えられる。

→現在の電子タバコは製造基準がさまざま、多くはNRTより有害と考えられる。

→電子タバコは急速に進化しており、ニコチン吸収能も改善している。

→電子タバコの蒸気からもタバコ煙に含まれる発癌物質が検出され、長期使用により肺癌やCOPD、心血管疾患などを生じる可能性があるが、その程度は著明に低いものと考えられ、技術開発により改善しう。

→長期の健康影響を正確に数値化することは難しいが、これまでのデータからは、タバコ煙の害の5%未満と考えられる。

(6) 禁煙

→英国では毎年、喫煙者の3人に1人が禁煙を試みるが、数週間から数か月以上禁煙できるのは、6人に1人である。ほとんどの場合は自力禁煙か、使ってもOTCのNRTか電子タバコである。

→OTCのNRT使用者は自力禁煙と同程度の禁煙率だが、OTCの電子タバコか処方薬を使用した場合は禁煙率が高い。

→最も禁煙が成功しやすいのは処方薬+専門家による行動支援を受けた場合である。

→電子タバコ+行動支援の効果は不明だが、禁煙率を高めた報告がある。

→ニコチン製品を減煙のために使う人は禁煙を試みやすく、電子タバコ等の使用を広めることで禁煙する人を増やすことができる。

→OTCのNRTの効果を高める方法や、電子タバコ使用者に行動支援する方法を、探求する新しい研究が必要である。

(7) 英国におけるタバコ以外のニコチン使用

→英国での電子タバコ使用は2010年以前はマレであったが、以降増加を続け、現在では喫煙者の5人に1人が使用し、NRT使用者の倍である。

→この間にNRT使用喫煙者は半減したものの、タバコ以外のニコチン製品使用者は、30%にまで迫る勢いで増えている。

→この傾向は禁煙者でも同じで、1年以内禁煙者の40%以上が電子タバコ使用者である。

→常習喫煙経験のない成人が電子タバコを使用することは、非常にマレ(0.3%)である。

→若年成人ではNRTより電子タバコを使用する傾向がやや高い。

→成人の電子タバコ使用者は、第2世代・第3世代の電子タバコを使用しており、8割以上が香料付きを使用している(タバコ味35%、フルーツ味25%、メンソール味19%)。

→18歳未満英国人の電子タバコ使用経験率は増加しているが、いまだ低率である(使用経験者13%、そのうちの80%は1-2回の経験のみ)。

→月1回以上使用者2.4%、週1回以上使用者0.5%)。

→若者の電子タバコ常用者は、常習喫煙者か喫煙経験者にほぼ限局されている。

→このように英国での電子タバコの使用は、成人・未成年とも喫煙経験者に限られている。

(8) ハーム・リダクションと国民の健康

→現喫煙者をできるだけ早く禁煙させる効果的な手法が必要である。

→ハーム・リダクションは、タバコ使用をやめさせる別の方法を提供し、タバコ規制の効果を補える可能性がある

る。

→タバコを、医薬品としてのニコチン（NRT）に置き換えることで、ニコチン以外の成分による自他への健康被害をほぼ完全に回避することができる。

→電子タバコの長期の健康被害は不明であるが、NRTのそれに近いと考えられ、使用規制や技術開発によって低減していくであろう。

→NRTや電子タバコが、喫煙行為の再常態化につながったとするエビデンスはなく、成人非喫煙者が使用するようになったとか、未成年者の喫煙に結びついたことを、有意に示すエビデンスは、これまでのところ存在しない。

→英国国立医療技術評価機構（NICE）ガイドラインは、NRTの併用をハーム・リダクションのために勧めているが、それは併用により最終的に禁煙する可能性が高まるからである。

→未成年者や非喫煙者への使用を規制しつつ、電子タバコなどタバコ以外のニコチン使用を広めタバコの代用とすることで、英国の健康改善に大きく役立つであろう。

（9）電子タバコ、ハーム・リダクションとタバコ産業

→電子タバコ市場の拡大は、個々の電子タバコ産業によりもたらされてきた。

→やや遅れてタバコ産業が市場に参入してきているが、その理由としては、質の低い電子タバコを販促してタバコの敵をおとしめる、

→知的財産権を法的に争う、敵対する市場を占有する、タバコの代用品でなく併用品として使わせる、成人・子供へ宣伝を行い喫煙促進に利用する、ライバルのタバコ会社から客を奪う、FCTC 5.3条を逃れて政策への関与を正当化する、ハーム・リダクションを口実に社会的貢献を装い、タバコ規制を混乱させる、などが考えられ、タバコ産業の市場参入は世界的脅威と言える。

（10）英国におけるニコチン製品規制

→電子タバコや類似製品は、有害な蒸気成分を最小限にし、喫煙者が満足してタバコから変更できるニコチン供給能を備える必要がある。

→製品規制は安全性確保もすべきだが、開発や供給を必要以上に抑制すべきでない。

→医薬品規制庁MHRAがこの5年間に医薬品指定した代替ニコチン製品は2つのみで、医薬品指定の電子タバコはまだない。

→EUタバコ製品指令TPDの最新の規制では、より寛容で相応な品質管理となっているが、同時に電子タバコ市場を不適切に制約して使用を抑制する部分もある。

→EU TPDによる電子タバコ規制は2016年5月20日に発行されると思われる。

→喫煙者にタバコから代替ニコチン製品への切り替えを勧めるためには、代替ニコチン製品にタバコ税を課税しないことが肝要である。

→NICE等の保険機構は、医薬品・非医薬品を含めた電子タバコについて、禁煙とハーム・リダクションに果たす役割を明確な指針で示すことが重要である。

（11）ハーム・リダクションと電子タバコ：国際的展望

→電子タバコの使用を禁止しながらも使用率が上昇している国が複数あり、使用禁止は効果的な規制法ではないと考えられる。

→WHOはハーム・リダクション戦略の一部として電子タバコを認識しているが、FCTC COPの勧奨ではあくまで、潜在的な健康リスクが最小限になるよう規制すべき、とされている。

→しかし今のところ枠組規制のあり方についてコンセンサスは得られておらず、世界規模での規制構築が必要であろう。

（12）倫理と結論

→近い将来に喫煙の害が社会的・個人的に最も問題となるのは現喫煙者である。

- 喫煙者はニコチン依存のために喫煙するが、害は他の煙成分にある。
- 電子タバコを禁煙目的で使用するには効果があると思われる。
- 電子タバコは現時点では医薬品として作られておらず、NRTより有害と考えられるが、電子タバコの長期使用による害はタバコ喫煙の5%を越えないと考えられる。
- 電子タバコが喫煙行為を再常態化したり、未成年者を喫煙に誘導したり、永久的でなく一時的な禁煙に利用される、といった問題が、英国で有意に生じていることを示すエビデンスは存在しない。
- むしろ電子タバコは安全なタバコ代替品として使用されており、常習喫煙者が自他の被害低減や完全禁煙のために使用していることが示されている。
- 電子タバコによる直接的間接的有害事象を規制する必要があるが、ハーム・リダクション製品の開発や使用を大きく抑制してはならない。
- タバコ産業が電子タバコ市場に参入し始め、利用しようとしている。
- しかし公衆衛生の観点からは、電子タバコやNRTなどの代替ニコチン製品を、英国内で出来るだけ広めてタバコから切り替えることが重要である。

<選者コメント>

熊本支援に入られている高橋裕子先生から情報提供を頂きました。

英国の王立内科医協会から先日発表された電子タバコに関するレポートです。12章200頁におよぶ大作であり、各章ごとのサマリーをまとめました。KKE169で提示した英国の立場が明確に示され、かつて批判的とされたBMJ誌にも紹介記事が載りました (KKE171a)。キーワードはハーム・リダクション (被害低減) であり、健康リスクをゼロにできないのなら、低減できる方策をとる、という立場で、反・禁煙至上主義、とも言えるかもしれません。

未成年者や非喫煙者をタバコ喫煙に導く gateway 効果や、喫煙文化の復興などについては、現時点でエビデンスがないと結論していますが、ハーム・リダクション以外の問題点は他にも、禁煙者の再喫煙や公共の場での使用などもあり、いずれの点でもエビデンスが少ない中で協議を進めていく必要があります。

電子タバコの是非や活用法については、今後も世界中で議論が続くことと思われませんが、英国がこれから築いていくエビデンスには、期待を込めて注視をしたいと思います。

<その他の最近の報告>

KKE171a 「無煙ニコチン製品—電子タバコの本質を考える」

Britton J等、BMJ. 2016 Apr 27;353:i1745. PMID: 27122374

KKE171b 「バレニクリンとブプロピオンは精神的副作用を増やさず、効果は前者が高い」

Anthenelli RM等、Lancet. 2016 Apr 22. (Epub ahead) PMID: 27116918

KKE171c 「コンピューター制御による周期的経皮ニコチン投与システムのphase I禁煙試験」

Hammann F等、J Control Release. 2016 Apr 14. (Epub ahead) PMID: 27090163

KKE171d 「喫煙妊婦の同居者喫煙者による喫煙パターンの違い」

Fitzpatrick KE等、PLoS One. 2016 Apr 25;11(4):e0153447. PMID: 27111661

KKE171e 「タバコ、ニコチンの代謝動態のレビュー」

Anderson GD等、Clin Pharmacokinet. 2016 Apr 22. (Epub ahead) PMID: 27106177

KKE171f 「喫煙の呼吸器への影響に関するレビュー：SmokeHaz」

Jayes L等、Chest. 2016 Apr 18. (Epub ahead) PMID: 27102185

KKE171g 「フィルター付きタバコの環境タバコ煙はフィルターなしより有害 (模擬燃焼実験)」

Schulz M等、Int J Environ Res Public Health. 2016 Apr 16;13(4). PMID: 27092519

- KKE171h 「ニコチン依存は若年で生じやすく $\alpha 4^*$ 受容体の発現と関連する (ネズミの実験)」
Renda A等、Neuropharmacology. 2016 Apr 18. (Epub ahead) PMID: 27102349
- KKE171i 「アルコール依存の喫煙者が禁酒するとニコチン代謝が低下する」
Gubner NR等、Drug Alcohol Depend. 2016 Apr 14. (Epub ahead) PMID: 27107849
- KKE171j 「AHRR遺伝子のDNAメチル化は禁煙の定量的マーカーになる」
Philibert R等、Front Psychiatry. 2016 Apr 6;7:55. PMID: 27092088
- KKE171k 「防煙・禁煙TVゲームの内容評価研究」
Watson AM等、Games Health J. 2016 Apr 20. (Epub ahead) PMID: 27096576
- KKE171l 「重喫煙者になるほど慢性疾患による障害が多い」
Yokota RT等、PLoS One. 2016 Apr 22;11(4):e0153726. PMID: 27105185
- KKE171m 「HIV感染は独立した喫煙のリスク因子である」
Regan S等、PLoS One. 2016 Apr 21;11(4):e0153103. PMID: 27099932
- KKE171n 「野菜と果物を多く摂る喫煙者はうつが少ない」
Haibach JP等、Subst Abus. 2016 Apr 19:0. (Epub ahead) PMID: 27093192
- KKE171o 「喫煙者は受動喫煙により肺癌リスクが倍増する」
Li W等、Nicotine Tob Res. 2016 Apr 23. (Epub ahead) PMID: 27107433
- KKE171p 「外傷は禁煙を考える機会になる」
Matuszewski PE等、Injury. 2016 Apr 8. (Epub ahead) PMID: 27090096
- KKE171q 「禁煙における麻酔科医の役割」
Yousefzadeh A等、Anesth Analg. 2016 May;122(5):1311-20. PMID: 27101492
- KKE171r 「バレニクリン+プロゲステロンの禁煙効果 (ネズミの実験)」
Swalve N等、Behav Brain Res. 2016 Apr 20;308:46-52. (Epub ahead) PMID: 27091301
- KKE171s 「禁煙により幸福感は減るのでなく増える」
Weinhold D等、Tob Control. 2016 Apr 20. (Epub ahead) PMID: 27098008
- KKE171t 「NRTで電子タバコを禁煙できた一例」
Silver B等、Clin Case Rep. 2016 Mar 11;4(4):409-11. PMID: 27099740

KKE172

「女性ホルモンと喫煙・禁煙に関する最新文献のレビュー」

Wetherill RR等、Curr Addict Rep. 2016 Mar 1;3(1):1-8. PMID: 27134810

- 喫煙も他の薬物依存同様男性に多いが、女性のほうが喫煙の影響は大きいかもしれない。
- 女性は喫煙により前向きな気分になりやすく、ニコチンの報酬効果に敏感であるとか、禁煙の成功率が低く喫煙関連疾患にもかかりやすいとも報告されている。
- この性差にはエストラジオール、プロゲステロンという女性ホルモンの影響が考えられる。
- 今回、女性ホルモンと性周期が喫煙への反応性に与える影響についてここ3年の文献をレビューした。
- ・性周期
 - 女性の性周期においては、まずエストラジオールがピークを作って上昇し、プロゲステロンより高値となる性周期の前半部分を卵胞期と呼ぶ。
 - その後プロゲステロンが上昇してエストラジオールを超える後半部分を黄体期と呼ぶ。

・発展中の理論

→エストラジオールが継続喫煙や再喫煙を促進し、プロゲステロンが反対の働きを持つ、と報告されている。
→エストラジオールは腹側線条体のドーパミン放出を増やすとされ、女性の禁煙中は、エストラジオールの高い卵胞期に喫煙欲求や再喫煙が多い。

→妊娠やピル使用によりエストラジオールが増加した女性ではニコチンの代謝速度が速い。

→逆にプロゲステロンが高いとニコチンの自己摂取が減り、プロゲステロンを投与すると女性喫煙者の喫煙欲求が低下する。

・喫煙誘発刺激への脳反応と自覚的喫煙欲求

→喫煙誘発刺激による脳の反応を性周期で分析した報告が2報ある。

→1報では卵胞期に報酬と関連する角回の活動が高まる可能性が報告され、もう1報では、卵胞期には、中前頭回から前帯状回まで広範囲に活動性が高まり、喫煙欲求は島皮質の活動と関連したが、黄体期ではそうでなかった。
→このように、エストラジオールの高い卵胞期には喫煙誘発刺激に対し、報酬に関連する脳神経の反応性が高まると考えられる。

・ストレスへの反応性

→否定的感情やストレスに対する喫煙男女の反応について、ある研究では、女性のほうが男性より喫煙欲求やストレスへの反応性が高かったが、女性の性周期の間では差がなかった。

→しかし男性との比較では、黄体期の女性は男性より喫煙欲求が強く、卵胞期の女性は男性よりストレスや興奮が強く、ストレス刺激への嫌悪感が強かった。

→これらの結果からは、卵胞期の女性は感情反応が過敏になっており、マインドフルネスやコーピング・スキルが禁煙に役立つかもしれない。

→一方、黄体期の女性には喫煙欲求への対処法が役立つかもしれない。

→ただ、プロゲステロンの高い黄体期に喫煙欲求が増加するという知見は驚きであり、さらなる研究が待たれる。

・禁煙薬物療法

→性周期で分類するのではなく、実際に女性ホルモンを計測した報告もある。

→ある無作為化比較試験では、女性喫煙者にバレニクリン、ニコチンパッチ、偽薬を4週間投与し、毎週女性ホルモンを計測したところ、プロゲステロンの増加と各週の禁煙率が関連した。

→プロゲステロン投与が禁煙薬物療法の効果を高めるかについて、現在研究が進行中である。

・禁煙早期に関する研究

→再喫煙は禁煙直後に多いため、禁煙開始4日以内の再喫煙に関する研究が多い。

→卵胞期と黄体期、各4日間の禁煙について行われたクロスオーバー試験では、抑うつ症状と否定的感情の関連が卵胞期で強かった。

→禁煙早期にニコチンを再投与した場合、抑うつ症状がない女性のほうが、抑うつ症状のある女性よりニコチン補充による効果が高く見られ、とくに卵胞期で高いとされるが、他のクロスオーバー試験では、禁煙早期にニコチンを再投与したとき、ニコチンの補充効果が出やすいのは黄体期であった（ただし有意差があったのは13人中2人であったことに注意を要する）。

→このように、うつ症状と性周期が喫煙関連症状に影響すると考えられる。

→アロプレグネロンはプロゲステロンから生じる神経作用性ステロイドで、性周期で変動しニコチンへの反応性に影響している。

→禁煙早期のアロプレグネロン濃度は性周期によって異なり、卵胞期には10%低下し、黄体期には31%増加する。

→またニコチン再投与後には、アロプレグネロン濃度と認知機能とに相関が見られる。

→経口避妊薬を使用している喫煙女性の研究では、内服群のほうが禁煙早期の肯定的感情が弱かった。

→さらに性周期との関係では、喫煙への満足感が高かったのは、ピル内服群ではプロゲステロンが低い時期であり、非内服群では高い時期であるなど、

→喫煙関連症状とプロゲステロン濃度の関係が内服群と非内服群とで異なっていた。

・ニコチン投与による影響

→一晩禁煙後にニコチンを静注した研究では、黄体期の女性は卵胞期の女性より、ニコチン投与による自覚的反応性が低く、否定的感情が少なく、認知機能が高まった。

→またプロゲステロンがエストラジオールより低値だと(卵胞期に相当)喫煙量が増え、エストラジオールとプロゲステロンが経時的に低下するほど喫煙が増えた。

→以上から、プロゲステロン<エストラジオールの卵胞期には、ニコチンへの反応性が高まり喫煙量が増え、黄体期には逆になることが示される。

→女性ホルモンとHPA軸(視床下部・下垂体・副腎系)の関係を調べた研究では、卵胞期には早朝コルチゾル濃度と日中コルチゾル変動が大きいほど、禁煙早期のニコチン投与により否定的感情や離脱症状がより低下した。

→黄体期では早朝コルチゾルが高いとニコチン投与後のクラクラや喫煙欲求が少なかった。

→他の報告では、喫煙はHPAホルモンを増加させるが、性周期で差はなかった。

→さらに、黄体期にプロゲステロンが高めの女性に限り解析してみると、ニコチンに対する自覚反応とACTHの反応が弱かった。

→女性ホルモンと喫煙・禁煙に関する研究のさらなる発展が期待される。

<選者コメント>

女性の性周期・性ホルモンと喫煙反応・禁煙に関するレビューです。

女性が禁煙しにくい理由として、社会・環境的要因、精神疾患、体重への懸念、などが指摘されていますが、女性ホルモンの影響も大きな一因と考えられています。多くの研究では、エストラジオールの高い卵胞期は喫煙(ニコチン)への反応性が高く、報酬回路が活発になり、喫煙欲求が増し、ニコチン代謝が亢進し、ストレス・情動反応、うつなどが現れやすくなる一方、プロゲステロンの高い黄体期にはこれらが低下する、ことが示されています。しかし、逆の結果を示している研究も複数あり、未だ結論は得られていません。女性ホルモンの経時的変化を定量した研究の蓄積が必要と考えられます。仮にエストラジオールが喫煙促進的に、プロゲステロンが喫煙抑制的に作用するのだとすれば、黄体期のプロゲステロンが高まった時期(次の月経の10日前から3日前くらいの1週間程)に、禁煙開始日を設定する、といった戦略も考えられるかもしれません。

プロゲステロンの禁煙補助剤としての有効性も検証され始めており、今後の発展が期待される分野のひとつと思われます。

<その他の最近の報告>

KKE172a 「電子タバコの禁煙効果に関する系統的レビュー」

Malas M等, Nicotine Tob Res. 2016 Apr 25. (Epub ahead) PMID: 27113014

KKE172b 「電子タバコ規制の盲点: 過熱事故」

Berman M等, Tob Control. 2016 Apr 25. (Epub ahead) PMID: 27113609

KKE172c 「喫煙が死亡の社会経済的格差に与える影響: 欧州14か国15年間の調査」

Gregoraci G等, Tob Control. 2016 Apr 27. (Epub ahead) PMID: 27122064

KKE172d 「双子研究による喫煙関連事象の進展に関わる遺伝子多型解析」

He L等, Brain Behav. 2016 Apr 22. (Epub ahead) PMID: 27134767

KKE172e 「スイスの禁煙法により早産が減少した」

- Vicedo-Cabrera AM等、Tob Control. 2016 Apr 26. (Epub ahead) PMID: 27118814
KKE172f 「バレニクリンは1日5-10本の軽喫煙者にも有効」
- Ebbert JO等、Nicotine Tob Res. 2016 Apr 26. (Epub ahead) PMID: 27117285
KKE172g 「リトルシガターの曝露毒性は紙巻きタバコと同等」
- Pickworth WB等、Tob Control. 2016 Apr 27. (Epub ahead) PMID: 27122063
KKE172h 「慢性腎臓病の喫煙者は死亡率が高いが腎機能障害の進行速度は非喫煙者と変わらない」
- Staplin N等、Am J Kidney Dis. 2016 Apr 22. (Epub ahead) PMID: 27118687
KKE172i 「配偶者との離別は喫煙・再喫煙のリスクになり、婚姻は喫煙に抑制的に働く」
- Lindstrom M等、Nicotine Tob Res. 2016 Apr 25. (Epub ahead) PMID: 27113013
KKE172j 「L-システイン・ドロップの禁煙効果は偽薬に勝らない」
- Syrjanen K等、Anticancer Res. 2016 May;36(5):2297-306. PMID: 27127136
KKE172k 「韓国の重喫煙未成年者にはタバコ値上げの禁煙効果は低い可能性がある」
- Lee YS等、Nicotine Tob Res. 2016 Apr 26. (Epub ahead) PMID: 27117284
KKE172l 「中国における大学禁煙政策の遵守状況調査」
- Gong M等、Nicotine Tob Res. 2016 Apr 27. (Epub ahead) PMID: 27121363
KKE172m 「バレニクリンが自閉症の症状・マーカーに有効だった一例」
- Mostafavi M等、J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016 Apr 28. (Epub ahead) PMID: 27123827
KKE172n 「タバコ産業のシンクタンクへの影響戦略」
- Smith J等、Int J Health Plann Manage. 2016 Apr 28. (Epub ahead) PMID: 27125556

KKE173

「飲酒と喫煙・禁煙に関するレビュー」

Roche DJ等、Curr Addict Rep. 2016 Mar;3(1):125-137. PMID: 27162709

- 喫煙と飲酒には強いつながりがあり、併用は多くの健康被害をもたらす。
- アルコール使用障害 (AUD) 者の死因は、アルコール関連疾患より喫煙関連疾患が多い。
- 併用者が多いにもかかわらず、両者の使用を減らすための認可された治療法はない。
- 今回、治療の難しいアルコール・ニコチン併用に関する研究をレビューした。
- ・疫学研究
 - 2013年の「薬物使用と健康に関する全米調査」によると、1回に5杯以上（女性は4杯以上）飲むことが1か月に5日以上ある大量飲酒者と、1回に5杯以上（女性は4杯以上）飲む暴飲者の割合は、12歳以上では各々6.3%と22.9%であり、18歳以上の7%がAUDの診断基準を満たす。
 - 喫煙者のほぼ20%は大量飲酒しており、非喫煙者の6.5%より多い。
 - 12歳以上の大量飲酒者の50%以上が喫煙しており、非飲酒者の15.5%より多い。
 - 喫煙しながら飲む時は、喫煙せずに飲む時より一般に飲酒時間が長い。
 - AUDとタバコ使用障害 (TUD) の併存を、ここでは大量飲酒喫煙者と呼称する。
- ・行動研究
 - アルコールとタバコの併用は、3つの精神科学的概念により誘発される：使用誘発刺激による渴望（パブロフ型条件づけ）、正の強化、負の強化、である。

→大量飲酒喫煙者では、片方を摂取すると他方の摂取渴望が生じる。

→血中アルコール濃度が上がると喫煙渴望は用量依存的に高まり、アルコールによる喫煙渴望は大量飲酒者で少量飲酒者より明瞭である。

→このことから飲酒時の喫煙は、飲酒による不快な鎮静効果を解消するために吸うのではなく、飲酒そのものが喫煙刺激を持っていることが分かる。

→研究はより少ないものの、喫煙がアルコール渴望を高めるとする報告もある。

→ニコチンはアルコール摂取による注意力・認知・運動機能の低下を改善し、とくに呼気アルコール濃度の減少期には喫煙による覚醒効果が高い。

→またアルコールは喫煙による満足感を高める。

→酒とタバコは互いの報酬効果を高めるために（正の強化）、あるいは、酒の好ましくない効果を軽減するために（負の強化）、併用され、両者の使用量がともに増加することになる。

・分子学および神経生物学的研究

→大量飲酒喫煙者の神経画像研究によれば、飲酒後すぐに、喫煙誘発刺激に対する腹側線条体を含む中脳辺縁系の活動性が高まる。

→多くの研究から、両者の薬理作用はアセチルコリンと内因性オピオイド系にある。

→アルコールとニコチンはニコチン性アセチルコリン受容体（ニコチン受容体）に直接作用し、また間接的にオピオイド伝達を調節する。

→ニコチンは腹側被蓋野の $\alpha 4 \cdot \beta 2$ を $\alpha 6$ とともに持つニコチン受容体に直接作用し、強化効果を発揮して依存症を形成する。

→アルコールの主要な作用部位のひとつもニコチン受容体であり、 $\alpha 3 \cdot \alpha 4 \cdot \alpha 6 \cdot \beta 2$ や $\beta 3$ を含む受容体が強化効果を発揮する。

→エタノールとニコチンの両者を投与すると腹側被蓋野ドパミン神経の発火頻度は、単剤投与より著明に高まることから、薬理的な相乗効果があると考えられる。

→エンドルフィンやエンケファリンといった内因性オピオイドも、アルコールとニコチンの急性の報酬効果を仲介していると考えられている。

→アルコールは側坐核と腹側被蓋野のエンドルフィン伝達を高めてドパミン放出を促す。

→アルコールによるドパミン放出と内因性オピオイド作用を抑制すると、動物実験においてアルコールの自己摂取が抑制される。

→またニコチンによるドパミン神経の活性化には μ オピオイド受容体が介在する。

→このようにニコチン受容体と μ オピオイド受容体は大量飲酒喫煙者の治療の、有望なターゲット分子と考えられる。

→また慢性的なアルコールとニコチンの曝露により、内因性ダイノルフィン活性が亢進し、離脱症状、否定的感情、再飲酒・再喫煙につながる。

→ダイノルフィンの作用する κ オピオイド受容体も治療のターゲットと考えられるが、現時点で同受容体に作用する薬剤は臨床的に存在しない。

・アルコール使用障害AUDとタバコ使用障害TUDの治療

→再喫煙は飲酒時に4倍起きやすいとされ、大量飲酒喫煙者の治療は重要であるが、多くの禁煙臨床試験ではAUDは除外されており、最適な治療法は不明である。

→一服でもしてしまうと95%の人が再喫煙に戻るとされ、禁煙臨床試験参加者の25%が一服の原因は飲酒だと答えている。

→アルコール使用が再喫煙に先行することを考えると、禁酒・節酒につながる行動療法や薬物療法が禁煙に有用

であろう。

・行動療法

→認知行動療法を薬物療法なしで、飲酒+喫煙に対し適応した報告がいくつかあり、効果が3か月までは持続したなど、やや効果があった。

→ある探索的試験では、アルコールから得られる陽性効果や喫煙渴望増強を測定しておき、それをフィードバックすることで暴飲や酒タバコ併用回数が減少した。

→動機づけカウンセリングを電話禁煙支援に加えると効果が高まった報告もある。

→これらから、アルコールが喫煙渴望を助長する効果をフィードバックしたり、電話禁煙相談にアルコールへの精神教育をもちこむ、などの戦略が考えられる。

→さらに、認知バイアス修正法のAUD治療への有効性が示されており、効果に期待される。

・バレニクリン

→TUDに適応があるが、AUDにも有効とする報告が複数ある。

→ $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 、 $\alpha 3\beta 2$ 、 $\alpha 6$ を含むニコチン受容体への部分作動薬であり、 $\alpha 7$ を含むニコチン受容体の全作動薬である。

→ $\alpha 4\beta 2$ に最も親和性が高く、約45-70%の作動薬活性を持ち、ニコチンによる腹側被蓋野からのドーパミン放出の約40-60%の効果を有する。

→禁煙効果以外に、作業記憶、注意力、抑制調節の改善効果も報告されている。

→アルコールの薬理・行動学的効果にどのニコチン受容体が関与するかはいまだ不明であるが、これまでのところ $\alpha 4\beta 2$ 受容体ではなさそうである。

→一方、 $\alpha 4$ がバレニクリンの抗アルコール効果に必要十分であることも報告されている。

→バレニクリンはアルコールの自己摂取やアルコール渴望を減らし、大量飲酒喫煙者の酒量と喫煙量を減らすと報告されているが、反対の報告もある。

→またアルコールによる不快感を増強したり、注意力の低下を改善したり、アルコールから得られる陽性効果への期待度を減らす、との報告もある。

→ニコチン受容体全般の拮抗薬であるメカミラミンはアルコールの報酬効果を抑制するが、酒量を減らすかどうかについては現在臨床試験が行われている。

→FDAがバレニクリンの市販後調査の結果から酩酊増強のリスクを挙げていることは、大量飲酒喫煙者への投与時には考慮される。

・ナルトレキソン

→オピオイド受容体拮抗薬で、 μ 受容体に最も親和性が高く、アルコールやニコチンによる快楽報酬効果を抑制するとされる。

→アルコール依存症への治療効果はスリップから常習飲酒に戻るのを抑制することであり、節酒効果も報告されている。

→禁煙への効果も検証されているが、結果はさまざまである。

→ニコチンパッチとの併用で離脱症状を改善し禁煙効果が見られたとする報告も複数あるが、単剤治療の効果は高くなく、大量飲酒喫煙者治療の併用薬になりうるかもしれない。

→ナルトレキソンはアルコールとタバコによる喫煙渴望を抑制したり、AUD治療効果は非喫煙者より喫煙者で高いことや、

→大量飲酒喫煙者はナルトレキソンに反応性が高く、禁煙率が偽薬群の2倍高いことも報告されている。

→なおこの禁煙効果は酒量減少によるものではなく、喫煙欲求の抑制効果であった。

・バレニクリン+ナルトレキソン

→バレニクリンと低用量ナルトレキソンの併用で、アルコール誘発性の喫煙欲求や、喫煙量が改善したと報告されている。

→またアルコールとタバコによる高揚感が減り、飲酒日の酒量・喫煙量が減った。

→喫煙誘発刺激による前帯状皮質の活動抑制も認められ、現在バレニクリン単剤との比較臨床試験が行われている。

→飲酒喫煙者に対する標準的治療の確立が望まれる。

<選者コメント>

飲酒と喫煙・禁煙に関するレビューです。

酒とタバコはつながりが深く、飲酒時にタバコが増える、飲酒時に再喫煙する、など、禁煙支援においてもエタノール摂取は重要な問題と言えます。

今回のレビューでは酒・タバコの基礎的な働きとして、アルコールとニコチンが互いの渴望感を相乗的に高め、報酬効果を助長し、飲酒時に低下する脳機能をニコチンが改善すること、などが示されました。また常習飲酒者の禁煙治療として、行動療法としてはアルコールの作用のフィードバックなど、薬物療法としてはバレニクリン +/-ナルトレキソンが候補に挙げられました。

バレニクリンには、アルコールの正の強化効果を抑止し、不快さを増強し、アルコール渴望を減少させる可能性が示唆されており、さらなるエビデンスの蓄積が待たれます。

<その他の最近の報告>

KKE173a 「喫煙女性では脳の安静時機能的結合が卵胞期に変化している」

Wetherill RR等、*Biol Sex Differ.* 2016 May 10;7:24. PMID: 27168932

KKE173b 「pMDIニコチン吸入剤の併用はパッチの禁煙率を高める」

Caldwell B0等、*Nicotine Tob Res.* 2016 May 16. (Epub ahead) PMID: 27185903

KKE173c 「喫煙開始の規定因子に関する縦断研究の系統的レビュー」

Wellman RJ等、*Am J Prev Med.* 2016 May 11. (Epub ahead) PMID: 27180028

KKE173d 「離脱症状調節訓練の禁煙効果に関する探索的臨床試験」

Hendricks PS等、*Drug Alcohol Depend.* 2016 Apr 26. (Epub ahead) PMID: 27179823

KKE173e 「ニコチン漸減タバコによる喫煙行動と代謝物質の変化（無作為化比較試験）」

Mercincavage M等、*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Apr 27. (Epub ahead) PMID: 27197288

KKE173f 「タバコ製品の使用は12か月間の自殺傾向を高める」

Han B等、*Nicotine Tob Res.* 2016 May 17. (Epub ahead) PMID: 27190402

KKE173g 「喘息児童の親への訪問動機づけ面接と受動喫煙測定は禁煙に効果的」

Borrelli B等、*Addiction.* 2016 May 17. (Epub ahead) PMID: 27184343

KKE173h 「ニコチン受容体部分作動薬（コクラン・レビュー）」

Cahill K等、*Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 9;5:CD006103. (Epub ahead) PMID: 27158893

KKE173i 「肺癌検診と禁煙に関するレビュー」

Pedersen JH等、*Ann Transl Med.* 2016 Apr;4(8):157. PMID: 27195275

KKE173j 「中年日本人雇用男性の禁煙率と社会的背景」：日本からの報告

Wada K等、*PLoS One.* 2016 May 10;11(5):e0155151. PMID: 27163286

KKE173k 「喫煙と原発性開放隅角緑内障の関連に関する系統的レビュー」

Jain V等、*Int Ophthalmol.* 2016 May 2. (Epub ahead) PMID: 27138591

KKE173l 「メールによる禁煙介入研究のメタ解析（4か国の研究から）」

Ybarra ML等、Prev Med. 2016 May 3. (Epub ahead) PMID: 27154349

KKE173m 「1ドルのタバコ税値上げで中学生の喫煙率は2%減少する」

Hawkins SS等、J Adolesc Health. 2016 Jun;58(6):679-85. PMID: 27151762

KKE173n 「喫煙率が10%低下すると翌年の医療支出が630億ドル減少する」

Lightwood J等、PLoS Med. 2016 May 10;13(5):e1002020. PMID: 27163933

KKE173o 「羊水・臍帯血中のプロピオン代謝物濃度の測定研究」

Fokina VM等、Am J Obstet Gynecol. 2016 May 12. (Epub ahead) PMID: 27180885

KKE173p 「妊婦の喫煙は用量依存的に子のテロメア長を短縮する」

Ip P等、Nicotine Tob Res. 2016 May 18. (Epub ahead) PMID: 27194546

KKE173q 「統合失調症とニコチン依存症の関連遺伝子解析」

Chen J等、Sci Rep. 2016 May 10;6:25671. PMID: 27164557

KKE173r 「受動喫煙と栄養素不足は子供のメタボへの相乗効果がある」

Moore BF等、J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;101(1):52-8. PMID: 26495750

KKE173s 「長期タバコ使用者の唾液は酸性化している」

Grover N等、J Oral Maxillofac Pathol. 2016 Jan-Apr;20(1):16-9. PMID: 27194856

KKE173t 「水タバコの癌リスクに関する系統的レビューとメタ解析」

Montazeri Z等、Tob Control. 2016 May 10. (Epub ahead) PMID: 27165994

KKE173u 「水タバコの喫煙防止・禁煙に関する系統的レビュー」

Jawad M等、Sci Rep. 2016 May 11;6:25872. PMID: 27167891

KKE173v 「タバコ産業による警告表示デザインの研究から分かること」

Lempert LK等、Nicotine Tob Res. 2016 May 4. (Epub ahead) PMID: 27146637